

Клинический опыт расширения возможностей терапии больных раком тела матки при прогрессировании

А.Г. Кедрова^{1, 2}, С.Э. Красильников³, А.И. Беришвили^{1, 2}, Е.А. Звездкина^{4, 5}

¹Отделение онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России);

Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²кафедра акушерства и гинекологии Академии последипломного образования ФНКЦ ФМБА России; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

³Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

⁴ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 2;

⁵отделение амбулаторной хирургии ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России»; Россия, 121165 Москва, ул. Студенческая, 40

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Прирост заболеваемости раком тела матки в России за 10 лет составил 28,8 %. Такая тенденция частично отражает рост распространенности избыточной массы тела и старение женского населения. Несмотря на то, что рак тела матки в 84 % случаев диагностируется при ограничении процесса телом матки, актуальность поиска новых схем лечения для больных с прогрессированием опухоли обусловлена неудовлетворительными результатами химиотерапии и высокой смертностью при III–IV стадиях болезни.

Цель работы – представить собственный взгляд на возможности лекарственной схемы ленватиниб + пембролизумаб у больных распространенным или рецидивирующим раком эндометрия, учитывая международный и собственный опыт.

Международный опыт применения схемы ленватиниб + пембролизумаб в лечении распространенного рака эндометрия без высокой микросателлитной нестабильности или ошибок в системе репарации генов после прогрессирования на фоне предыдущей системной терапии показал ее эффективность (38,3 %), при этом длительность эффекта более 6 мес продемонстрирована в 69 % случаев. Мы приводим 2 клинических примера больных с прогрессированием рака тела матки, имевших полные клинические ремиссии при хорошей переносимости лечения.

Ключевые слова: рак тела матки, рецидивы рака эндометрия, прогрессирование рака эндометрия, ленватиниб, пембролизумаб, химиотерапия, иммунотерапия

Для цитирования: Кедрова А.Г., Красильников С.Э., Беришвили А.И., Звездкина Е.А. Клинический опыт расширения возможностей терапии больных раком тела матки при прогрессировании. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):103–110. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-103-110.

Expanding therapeutic opportunities for progressive uterine cancer: clinical experience

A.G. Kedrova^{1, 2}, S.E. Krasilnikov³, A.I. Berishvili^{1, 2}, E.A. Zvezdkina^{4, 5}

¹Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

³Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin. National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

⁴L.I. Sverzhovsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow Healthcare Department; 18A build. 2 Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁵Department of Outpatient Surgery, O.K. Skobelkin State Research Center for Laser Medicine, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 40 Studencheskaya St., Moscow 121165, Russia

Contacts: Anna Genrikhovna Kedrova kedrova.anna@gmail.com

The incidence of uterine cancer in Russia increased by 28.8 % over the last 10 years. This trend is partly associated with an increasing prevalence of overweight and aging of the female population. Despite the fact that uterine cancer is limited to the uterine body in 84 % of cases, searching for new treatment regimens for patients with progressive disease is still relevant because of their poor outcomes of chemotherapy and high mortality among patients with stage III–IV cancer.

The aim of this study was to present our own view on the effectiveness of lenvatinib + pembrolizumab in patients with advanced or recurrent endometrial cancer on the basis of international and own experience.

The international experience with lenvatinib + pembrolizumab for advanced endometrial cancer without high microsatellite instability or impairments of DNA repair mechanisms after disease progression following previous systemic therapy showed their efficacy (38.3 %), while the effect lasting more than 6 months was observed in 69 % of cases. We report two cases of progressive uterine cancer in patients who developed complete clinical remission and demonstrated good tolerability of the therapy.

Key words: uterine cancer, recurrent endometrial cancer, endometrial cancer progression, lenvatinib, pembrolizumab, chemotherapy, immunotherapy

For citation: Kedrova A.G., Krasilnikov S.E., Berishvili A.I., Zvezdkina E.A. Expanding therapeutic opportunities for progressive uterine cancer: clinical experience. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(1):103–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-103-110.

Рак эндометрия остается наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием в России, в 2019 г. было зарегистрировано 26 440 больных [1]. При этом 84 % пациенток диагностируются на I–II стадиях с хорошей 5-летней выживаемостью — до 92 % [1, 2]. Для 16 % больных, которые изначально имеют отдаленные метастазы, прогноз крайне неблагоприятный, так как эффективность химиотерапии у них невысока. Прогресс в терапии рака тела матки (РТМ) отразился в клинических рекомендациях 2020 г. и привел к большему учету молекулярных механизмов опухоли, лучшему пониманию генетических основ ее гетерогенности, более точному описанию групп риска и персонализированному выбору лучевого и лекарственного лечения. Несмотря на расширенные возможности терапии, 85 % пациенток с метастатической стадией имеют плохой прогноз и высокую смертность, что отражает диспропорцию между стандартной химиотерапией и пока ограниченной доступностью иммунотерапии. Изменение прогноза жизни больных РТМ сегодня является медицинской задачей, и в ней есть объективные положительные сдвиги. Появление иммунотерапии как нового эффективного подхода к лечению солидных опухолей разных локализаций значительно повлияло на лечение пациенток с прогрессированием рака эндометрия ввиду хорошего клинического ответа. Однако ее применение в монотерапии ограничено опухолями с наличием микросателлитной нестабильности (high level microsatellite instability, MSI-H) или ошибок в системе репарации генов [3]. Такие опухоли встречаются примерно у 30 % пациенток с РТМ и только у 16 % больных при рецидивах или метастазах

[4]. Поэтому в случаях, когда нужно лечить пациентку с опухолью, имеющей стабильные маркеры репарации MSI–L или MSS, применяются ингибиторы ангиогенеза, блокаторы VEGFR-сигнального пути. При их эффективности они имеют уникальный спектр нежелательных явлений (НЯ), принципиально отличающихся от токсичности химиотерапевтических режимов [5].

Идея усилить эффекты пембролизумаба химиотерапией или препаратами с антиангиогенной активностью оправдала себя при лечении многих опухолей. Исследование 111/KEYNOTE-146 оценивало терапию комбинацией леватиниба и пембролизумаба в когорте пациенток с раком эндометрия в рекомендованной дозе 20 мг леватиниба перорально и 200 мг пембролизумаба внутривенно 200 мг каждые 3 нед [6]. Результаты этого исследования были решающими при регистрации комбинации леватиниба и пембролизумаба в России в лечении распространенного рака эндометрия без MSI-H или ошибок в системе репарации генов после прогрессирования на фоне предыдущей системной терапии. В такой когорте пациенток частота объективного ответа составила 38,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 29–49), причем 69 % имели продолжительность ответа более 6 мес. Медиана времени без прогрессирования составила 5,4 мес (95 % ДИ 4,4–7,6), а медиана общей выживаемости — 16,4 мес (95 % ДИ 13,5–25,9) [7]. При оценке качества жизни у пациенток, принимавших участие в исследовании 309/KEYNOTE-775 (терапия рака эндометрия леватинибом и пембролизумабом, III фаза), было показано, что при наблюдении на протяжении 12 нед оценки по шкале Global Health Score в группе пациенток,

получавших ленватиниб и пембролизумаб, и в группе женщин, получавших терапию по выбору врача (доксорубицин или паклитаксел), были сопоставимы: $-5,97$ (95 % ДИ $-8,36-(-3,58)$) против $-6,98$ (95 % ДИ $-9,63-(-4,33)$). Качество жизни пациенток в обеих группах было оценено как равное [8]. Эти данные подкрепляют представление о терапии ленватинибом и пембролизумабом как об эффективной опции лечения с благоприятным и контролируемым профилем терапии.

Приводим 2 клинических примера больных с прогрессированием РТМ, имевших полные клинические ремиссии при хорошей переносимости лечения.

Клинический случай 1

Пациентка Г., 55 лет, обратилась в отделение онкологии ФНЦ ФМБА России с жалобами на увеличение живота в объеме, затруднение дыхания и снижение мобильности (функциональный статус ECOG 3–4), а также кровянистые выделения из половых путей на фоне менопаузы, длящейся 6 лет. Беременностей 5: роды – 1, аборты – 4. Рост 155 см, масса тела 109 кг. Индекс массы тела – $45,4 \text{ кг/м}^2$. Самостоятельно больная передвигаться не могла из-за огромного объема опухоли (рис. 1).



Рис. 1. Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением. Пациентка Г., 55 лет. Первичная гигантская опухоль серозного рака тела матки

Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography image of the abdominal cavity. Patient G., 55 years old. Primary giant serous tumor of the uterine

При осмотре и бимануальном исследовании: живот резко увеличен в размерах за счет гигантского новообразования, заполняющего всю брюшную полость и умеренно смещаемого при пальпации. В области пупочного кольца определялся гистологически подтвержденный метастаз размером до 5–6 см. При осмотре в зеркалах: влагалище емкое, своды укорочены за счет нависания новообразования брюшной полости. Шейка матки бочкообразной формы, до 10 см в диаметре, пальпаторно не смещаемая. Весь малый таз и всю брюшную полость занимает гигантское новообразование ($40 \times 65 \text{ см}$), матка и придатки отдельно не определяются.

По данным компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением: в проекции шейки и тела матки определяется объемное очаговое новообразование, гипervasкулярное, с бугристым контуром, размерами $35,2 \times 26,4 \times 11,4 \text{ см}$. Цервикальный канал, М-эхо, полость матки не дифференцируются. Яичники не визуализируются, в их проекции определяется новообразование кистозно-солидной структуры с множественными перегородками и отчетливой васкуляризацией по перегородкам, заполняющее всю брюшную полость. Асцит, преимущественно в верхних отделах брюшной полости. Большой сальник утолщен, изменен в виде множественных гипохогенных мелкозернистых образований, максимальный размер узлов – $7,5 \times 6,4 \text{ см}$. Увеличенные лимфатические узлы: парааортально – до 17 мм, по ходу общих подвздошных сосудов слева – $40 \times 51 \text{ мм}$, справа – $28 \times 31 \text{ мм}$. Определяется пупочная грыжа до 13,0 см в диаметре, в грыжевом мешке визуализируется измененный большой сальник, свободная жидкость. Заключение: объемное новообразование малого таза, брюшной полости. Асцит. Поражение забрюшинных лимфатических узлов и большого сальника. Пупочная грыжа. Уровень СА-125 – 725 МЕд/мл.

Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастным усилением: в обеих легких множественные округлые тени 3–13 мм, накапливающие контрастный препарат (метастазы). В биопсийном материале из полости матки – злокачественная опухоль, требующая дифференциальной диагностики между карциносаркомой матки и недифференцированным раком. При гастроскопии: рефлюкс-эзофагит, поверхностный гастрит. При колоноскопии: хронический геморрой, стадия ремиссии.

С учетом функционального статуса пациентки ECOG 3–4 под руководством реаниматологов были проведены подготовка больной к операции, корректирующая симптоматическая терапия, нормализующая электролитные нарушения. С целью остановки маточного кровотечения и снижения риска интраоперационной кровопотери за неделю до основного хирургического этапа пациентке выполнена химиоэмболизация обеих маточных и яичниковых артерий с помощью микроэмболов Con-tour 355–500 и лекарственно насыщаемых микросфер

HeraSphere 50 (насыщенных 100 мг ириноксана) соответственно. Маточное кровотечение остановлено, уровень гемоглобина скорректирован до 117 г/л. Через 10 дней от момента поступления в клинику пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме максимально возможной циторедукции — надвлагалищной ампутации матки с придатками, резекции большого сальника, удаления пупочной грыжи с пластикой сетчатым имплантом и иссечением избыточного кожного лоскута. С учетом огромного объема опухоли, частичного врастания опухоли из шейки матки в мочевого пузырь и клетчатку прямой кишки, параметрии было решено не расширять объем операции до экзентерации, а максимально убрать участки с распадом опухоли, крупные очаги в верхних отделах брюшной полости.

При микроскопическом исследовании: морфологические признаки соответствуют серозной карциноме эндометрия с субтотальным некрозом опухоли, инвазией миометрия с выходом на серозную оболочку, метастатическим поражением обоих яичников, большого сальника, передней брюшной стенки. При иммуногистохимическом исследовании: гиперэкспрессия p53, отрицательный статус опухоли по рецепторам эстрогенов и прогестерона, Ki-67 — 78 %, HER2/neu — 0. Опухоль микросателлитно-стабильна (microsatellite stable, MSS).

Послеоперационный период протекал гладко. Проведен консилиум с участием лучевого терапевта и химиотерапевта. Принято решение о проведении 6 курсов химиотерапии с оценкой эффекта и определением дальнейшей тактики. Больной проведено 6 курсов химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC4–5, с хорошим клиническим эффектом.

При контрольном обследовании после 6 курсов полихимиотерапии, включавшем позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ): в грудной клетке проявлений болезни нет, забрюшинные парааортальные и подвздошные лимфатические узлы максимальным размером до 5 мм, с низкой метаболической активностью, культя шейки матки 45 × 31 мм, без нарушения структурности. Уровень СА-125 в пределах референсных значений. Через 3,5 мес при контрольной ПЭТ/КТ выявлено прогрессирование заболевания: появилась метаболическая активность в забрюшинных лимфатических узлах (максимальный размер 23 × 17, 22 × 14, 12 × 17, 19 × 26 мм), определяются 2 новых очага в легких: 15 × 14 и 18 × 19 мм. Статус больной — ECOG 0. С учетом отрицательной динамики заболевания на онкоконсилиуме выбрана тактика лекарственного лечения по схеме: 20 мг/сут леватиноба перорально и 200 мг пембролизумаба внутривенно каждые 3 нед. Пациентка получила 3 курса терапии с контролем по данным ПЭТ/КТ: определяется незначительная метаболическая активность в забрюшинных лимфатических узлах (максимальный размер 5 × 7 мм (был 23 × 17 мм), 11 × 8 мм (был 22 × 14 мм)), 2 ранее опре-

деленных лимфатических узла не визуализируются, в легких очагов повышенной метаболической активности нет. Пациентка продолжает лекарственную терапию по прежней схеме (пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 нед + леватиноб 20 мг/сут), проведено еще 2 курса лечения (всего 5), контроль запланирован после 6 курса. Из НЯ наблюдались управляемая артериальная гипертензия (АГ) II степени тяжести (получает комбинированный препарат триплексам 10 мг + 2,5 мг + 10 мг), гипотиреоз II степени (получает эутирокс 100 мг/сут). В настоящий момент от хирургического лечения прошло 14 мес. Статус пациентки — ECOG 0, пациентка работает.

Клинический случай 2

Пациентка Н., 59 лет, индекс массы тела 36 кг/м², сахарный диабет 2-го типа. Считает себя больной с октября 2020 г., когда впервые появились кровянистые выделения из половых путей в постменопаузе. По месту жительства выполнено раздельное диагностическое выскабливание. Рентген грудной клетки: без патологии. По данным гистологического исследования материала раздельного диагностического выскабливания: эндометриоидная аденокарцинома (G₂).

18.12.2020 выполнены лапаротомия, нервосберегающая экстирпация матки с придатками и верхней третью влагалища + тазовая лимфаденэктомия.

Гистологическое заключение: эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой, низкой степени дифференцировки, G₂, с инвазией 2/3 толщины миометрия (максимальная глубина инвазии в области дна матки — 1,8 см при толщине эндометрия 2,0 см). Опухоль не распространяется на истмический отдел. В области шейки матки и придатков опухолевого роста не выявлено. При иммуногистохимическом исследовании: морфологические признаки соответствуют эндометриоидной карциноме эндометрия с плоскоклеточным компонентом: положительная экспрессия CK5, отрицательная экспрессия p53, положительный статус опухоли по рецепторам эстрогенов и прогестерона, Ki-67 — 34 %, HER2/neu — 0. Опухоль MSS.

В послеоперационном периоде проведена сочетанная лучевая терапия на область малого таза. Через 3 мес после лучевой терапии при контрольном обследовании выявлены метастазы в легких. Компьютерная томография грудной клетки с контрастным усилением: на серии полученных томограмм в верхней доле правого легкого определяются 4 единичных очага диаметром 6–10 мм, с четкими ровными контурами. Заключение: единичные очаги верхней доли правого легкого метастатического характера (рис. 2). Повышенная метаболическая активность очагов подтверждена по данным ПЭТ/КТ, также обнаружена повышенная метаболическая активность вторичного (метастатического) характера в телах позвонков Th4, Th10, других признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Пациентке проведено 3 курса

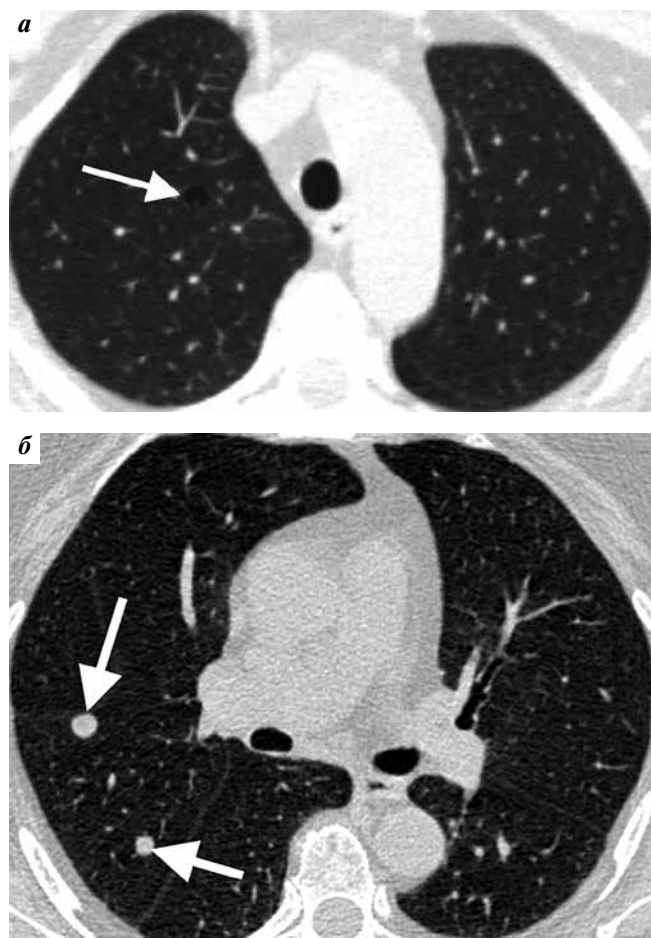


Рис. 2. Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением. Пациентка Н., 59 лет. Рак тела матки T1bN1M0, прогрессирование заболевания: а – метастатический очаг в S1 (указан стрелкой); б – метастатические очаги в S2, S3 справа (указаны стрелками)

Fig. 2. Contrast-enhanced computed tomography image of the abdominal cavity. Patient N., 59 years old. Stage T1bN1M0 uterine cancer: a – metastatic lesion in S1 (arrow); б – metastatic lesions in S2, S3 on the right (arrows)

химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5 с последующим контрольным обследованием, при котором по данным ПЭТ/КТ обнаружены 2 новых очага размером до 11 мм в левом легком и незначительное (на 2–4 мм) увеличение старых очагов. Данные изменения расценены как прогрессирование заболевания. По решению онкоконсилиума пациентке изменена схема лечения на пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 нед + леватиниб 20 мг/сут. Через 3 нед приема доза леватиниба редуцирована до 14 мг/сут в связи с плохой переносимостью – наблюдались НЯ в виде АГ III степени тяжести (повышение артериального давления (АД) >160/90 мм рт. ст.). Подобрана гипотензивная терапия: амлодипин 10 мг, каптоприл 25 мг и, как средство «скорой помощи» при АД >140 мм рт. ст., моксонидин 0,2 или 0,4 мг. В настоящее время пациентка лечение переносит хорошо. При контрольном обследовании после 3-го курса лекарственной терапии отмечено полное исчезновение метаболической

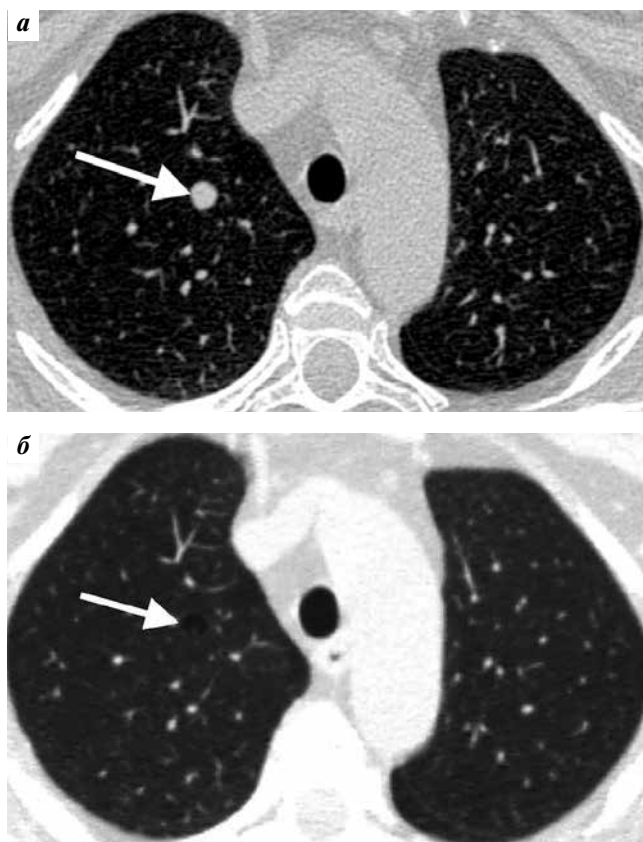


Рис. 3. Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением. Та же пациентка через 3 мес терапии по схеме леватиниб + пембролизумаб. Отмечается полный регресс метастатических очагов (указаны стрелками) в виде их кистозной трансформации в S1 (а), S2, S3 справа (б)

Fig. 3. Contrast-enhanced computed tomography image of the abdominal cavity. Same patients after 3 months of lenvatinib + pembrolizumab therapy. Complete regression of metastatic lesions (arrows) in the form of cystic transformation in S1 (a), S2, and S3 on the right (b)

активности в легких, ранее обозначенные очаги не определяются (рис. 3). Также отмечено снижение метаболической активности к костям скелета в телах позвонков Th4, Th10. Всего проведено 7 курсов терапии по схеме пембролизумаб + леватиниб. Достигнута полная ремиссия заболевания.

Сегодня для больных с отдаленными метастазами и прогрессированием РТМ 1-й линией химиотерапии является комбинация паклитаксел + карбоплатин. Эта комбинация доказала свое преимущество в исследовании III фазы NRG Oncology GOG 0209, когда при сравнении схем TAP (доксорубицин 45 мг/м² + цисплатин 50 мг/м² + паклитаксел 160 мг/м² + гранулоцитарный фактор) и TКарбо (паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC6) 2-й режим показал 4-месячное преимущество по общей выживаемости [9] и оставался «золотым стандартом» терапии метастатического РТМ более 8 лет. Однако результаты лечения таких пациентов оставались неудовлетворительными, и поиск новых подходов к терапии больных с прогрессирующим

раком эндометрия является актуальной задачей онкогинекологов. Современные возможности применения иммунотерапии, в частности пембролизумаба, в монорежиме также имели свои ограничения и первичную резистентность, что часто связывается с иммуносупрессивными характеристиками микроокружения опухоли, которое характеризуется большей инфильтрацией иммуносупрессивных клеток, снижающих активность эффекторных иммунных клеток: цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов [3]. Также, чтобы рекомендовать пембролизумаб, для клинициста важно выделить больных с опухолями, имеющими MSI-H или дефицит системы репарации неспаренных оснований ДНК. Для усиления эффективности иммунотерапии пембролизумабом был применен мультикиназный ингибитор левватиниб [7]. Левватиниб — пероральный

ингибитор мультитирозинкиназы, нацелен на рецепторы VEGF 1–3, рецепторы FGF 1–4, рецептор альфа-фактора роста тромбоцитов, RET, KIT и показал многообещающую противоопухолевую активность уже в I фазе исследований у больных с запущенными солидными опухолями, в том числе у пациенток с раком эндометрия [10]. Исследование 111/KEYNOTE-146 оценивало комбинацию левватиниба с пембролизумабом, эффективность которой составила 39,6 % вне зависимости от гистологического типа, PD-L1-статуса опухоли, а также наличия MSI-H. В исследовании по гистологическому строению наиболее часто встречалась эндометриоидная аденокарцинома (50,9 %), реже — серозная (32,4 %), примерно половину случаев (49,1 %) составили PD-L1-положительные опухоли, а опухоли с MSI-H — всего 10,2 %. Средний период наблюдения

Таблица 1. Постанализ времени возникновения нежелательных явлений и частоты модификации дозы левватиниба, n = 94

Table 1. Postanalysis of the time to adverse events and frequency of lenvatinib dose modifications, n = 94

Нежелательное явление Adverse event	Медиана времени до развития нежелательного явления, нед Median time to an adverse event, weeks	Число пациенток Number of patients	Распространенность, % Spread, %	Прерывание терапии левватинибом, % Lenvatinib interruption, %	Редукция дозы левватиниба, % Lenvatinib dose reduction, %	Прекращение терапии левватинибом, % Lenvatinib cessation, %
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	2,1	61	65,0	15,0	12,0	0
Мышечная боль Muscle pain	2,4	61	65,0	6,0	6,0	0
Протеинурия Proteinuria	3,2	18	19,0	4,0	3,0	0
Слабость Fatigue	3,3	61	65,0	16,0	24,0	1,0
Тошнота Nausea	4,7	45	48,0	7,0	9,0	0
Диарея Diarrhea	4,8	60	64,0	14,0	10,0	1,0
Снижение аппетита Decreased appetite	5,1	49	52,0	5,0	9,0	0
Стоматит Stomatitis	5,5	40	43,0	4,0	5,0	0
Рвота Vomiting	5,9	37	39,0	11,0	6,0	0
Гипотиреоз Hypothyroidism	6,1	48	51,0	2,0	0	0
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	8,1	24	26,0	5,0	13,0	0
Снижение массы тела Weight loss	9,1	34	36,0	3,0	3,0	0

составил 18,7 мес, а средняя продолжительность лечения — 8,5 мес [7].

Профиль безопасности комбинации ленватиниба и пембролизумаба в исследовании 111/KEYNOTE-146 полностью соответствовал профилям безопасности ленватиниба и пембролизумаба в отдельности за исключением большей распространенности гипотиреоза I–II степени тяжести. Наиболее частыми НЯ были слабость, АГ, мышечно-скелетная боль, диарея, снижение аппетита, гипотиреоз, тошнота, стоматит, рвота, снижение массы тела, боль в животе, головная боль, констипация, инфекции мочевыводящих путей, дисфония, эпизоды кровотечения, ладонно-подошвенный синдром, одышка, кашель и сыпь. Терапия ленватинибом и/или пембролизумабом прерывалась по причине НЯ, связанных с лечением, у 70,2 % пациенток, доза ленватиниба была редуцирована у 62,9 % пациенток [7]. Анализ подгрупп в исследовании 111/KEYNOTE-145 показал, что наиболее частые НЯ проявились в сроки до 10 нед (табл. 1).

При этом большинство пациенток отмечали, что каждое НЯ наблюдалось как однократный или двукратный эпизод. Важно, что АГ — наиболее распространенное НЯ — отмечалась как однократный эпизод, корректировалась гипотензивной терапией и не приводила к прекращению лечения [11].

Артериальная гипертензия является частым НЯ терапии тирозинкиназными ингибиторами, что напрямую связано с их механизмом действия — преобладанием вазоконстрикции над вазодилатацией в результате VEGFR-блокады. Это требует обязательной рекомендации по проведению лечения — достижения контроля нормального АД до начала терапии. Необходимо оценить исходно сердечно-сосудистые факторы риска (включая анамнез АГ, уровень АД в настоящее время), т.е. коррекцию АГ следует выполнить до начала лечения ленватинибом [12]. В исследовании 111/KEYNOTE-146, несмотря на то что АГ достигала IV степени тяжести, терапия ленватинибом не была полностью прекращена ни у одной пациентки. При этом наиболее часто использовались следующие препараты для контроля АГ (табл. 2).

Ключевые моменты контроля АГ:

1. Контроль АГ до начала противоопухолевого лечения и периодически в ходе лечения, в зависимости от показателей АД исходно и в процессе терапии.
2. АГ у больных раком управляема стандартной гипотензивной терапией, но, чтобы предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений, рекомендуется раннее и агрессивное лечение.
3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов являются предпочтительными гипотензивными препаратами.

Таблица 2. Препараты, использовавшиеся для коррекции артериальной гипертензии в исследовании 111/KEYNOTE-146 [11]

Table 2. Drugs used to treat arterial hypertension in the 111/KEYNOTE-146 trial [11]

Препарат Drug	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Лозартан Losartan	25 (26,6)
Амлодипин Amlodipine	23 (24,5)
Лизиноприл Lisinopril	8 (8,5)
Метопролол Metoprolol	8 (8,5)
Гидралазин Hydralazine	6 (6,4)
Лабеталол Labetalol	5 (5,3)
Клонидин Clonidine	5 (5,3)
Гидрохлортиазид Hydrochlorothiazide	4 (4,3)
Ирбесартан Irbesartan	3 (3,2)
Эналаприл Enalapril	3 (3,2)

4. Следует рассматривать снижение дозы и усиление гипотензивной терапии или прекращение приема ингибитора VEGF, если АД не поддается адекватному контролю. Как только будет достигнут контроль АД, можно возобновить прием ингибитора VEGF для достижения максимальной эффективности лечения рака [12].

Такие НЯ, как слабость, тошнота, рвота, диарея, требовали стандартной симптоматической коррекции, как при проведении химиотерапии [13]. Распространенность гипотиреоза составила: все степени — 51 %; степени I–IV — 4 %; степень II — 46 %; степень III — 1 %. Ни одной пациентки с гипотиреозом IV степени не было зарегистрировано. Стратегия лечения гипотиреоза включала гормонозаместительную терапию левотироксином и лиотиронином, начиная с гипотиреоза III степени. Прерывание терапии ленватинибом было минимальным — 2 % случаев, при этом снижения дозы или прекращения терапии не потребовалось [13].

Таким образом, схема пембролизумаб + ленватиниб продемонстрировала хорошую эффективность у больных с прогрессированием РТМ вне зависимости от гистологического типа опухоли. При этом ключевым в поддержании противоопухолевого контроля

является управление НЯ. Обучение клиницистов тактикам выявления и ведения НЯ видится ключевым элементом терапии левнатинибом и пембролизумабом. Своевременное выявление НЯ как онкологами, так и самими пациентками позволяет управлять дозой

левнатиниба, не останавливая лечения. Взаимодействие внутри команды с кардиологами, гастроэнтерологами и дерматологами позволяет управлять НЯ в ситуациях, требующих тщательной оценки и многоступенчатого подбора терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахназаровой. М., 2021. [Malignant tumors in Russia in 2020 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. (In Russ.)].
2. Connor E., Rose P. Management strategies for recurrent endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18(9):873–85. DOI: 10.1080/14737140.2018.1491311.
3. Binnewies M., Roberts E.W., Kersten K. et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018;24(5):541–50. DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x.
4. Soumerai T.E., Donoghue M.T., Bandlamudi C. et al. Clinical utility of prospective molecular characterization in advanced endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24:5939–47. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0412.
5. Hedhli N., Russell K.S. Cardiotoxicity of molecularly targeted agents. *Curr Cardiol Rev* 2011;7(4):221–33. DOI: 10.2174/157340311799960636.
6. Taylor M.H., Lee C.H., Makker V. et al. Phase IB/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma, endometrial cancer, and other selected advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2020;38:1154–63. DOI: 10.1200/JCO.19.01598.
7. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:2981–92. DOI: 10.1200/JCO.19.02627.
8. Lorusso D., Colombo N., Herraez A.C. et al. Health-related quality of life (HRQoL) in advanced endometrial cancer (aEC) patients (pts) treated with lenvatinib plus pembrolizumab or treatment of physician's choice (TPC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl 15):5570.
9. Miller D., Filiaci V., Fleming G. et al. Late-breaking abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125:771.
10. Hong D.S., Kurzrock R., Wheler J.J. et al. Phase I dose-escalation study of the multikinase inhibitor lenvatinib in patients with advanced solid tumors and in an expanded cohort of patients with melanoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:4801–10.
11. Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P. et al. Mechanisms of VEGF inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension* 2018;71:e1–e8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.
12. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) (published correction appears in *Eur Heart J* 2016). *Eur Heart J* 2016;37(36):2768–801.
13. Marth C., Vulsteke C., Jesus Rubio Pérez M. et al. ENGOT-en9/LEAP-001: A phase III study of first-line pembrolizumab plus lenvatinib versus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):TPS4152. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS4152.

Вклад авторов

А.Г. Кедрова: обработка клинических и диагностических данных, написание статьи;
С.Э. Красильников: анализ международных публикаций, написание обзора литературы;
А.И. Беришвили: непосредственное участие в лечении пациенток, обсуждаемых в статье;
Е.А. Звездкина: анализ рентгенограмм и данных компьютерной томографии.

Authors' contributions

A.G. Kedrova: analyzing clinical and diagnostic data, writing the article;
S.E. Krasilnikov: analyzing foreign publications, writing the literature review;
A.I. Berishvili: treating patients described in the article;
E.A. Zvezdkina: analyzing X-ray and computed tomography images.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Financing. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

Соблюдение прав пациентов. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients signed written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 21.12.2021. **Принята к публикации:** 04.03.2022.

Article submitted: 21.12.2021. Accepted for publication: 04.03.2022.